

Betydning av alder og genetisk betinget variasjon i CYP2D6-fenotype for serumkonsentrasjonen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon

Maren Hoff



Masteroppgave i farmakologi ved
Farmasøytisk institutt,
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2013

Betydning av alder og genetisk betinget variasjon i CYP2D6-fenotype for serumkonsentrasjonen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon

Masteroppgave i farmakologi for graden *Master i farmasi* ved

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet,

Universitetet i Oslo

Oppgaven ble utført ved Senter for Psykofarmakologi

Diakonhjemmet Sykehus, Oslo

Veiledere:

Cand. pharm. Ragnhild Birkeland Waade

Senter for Psykofarmakologi,

Diakonhjemmet Sykehus

Professor Espen Molden

Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap,

Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Maren Hoff

Mai 2013

© Maren Hoff

2013

Betydning av alder og genetisk betinget variasjon i CYPD6-fenotype for
serumkonsentrasjonen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon

Maren Hoff

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Forord

Jeg vil rette en stor takk til mine veiledere, Ragnhild Birkeland Waade og Espen Molden. Takk til Ragnhild for faglig innspill og oppmuntring gjennom hele året, og til Espen for mange gode innspill og ideer før og under skriveprosessen.

Videre vil jeg takke alle som jobber ved Senter for Psykofarmakologi for et flott år. Det har vært veldig hyggelig og utrolig lærerikt å være hos dere.

Jeg vil også takke Hilde Fauskrud Chan som har delt kontor med meg dette året. Takk for godt samarbeid og mange muntre samtaler.

Til slutt vil jeg takke familie og venner for interesse og støtte gjennom året. En spesiell takk til Alexander for tålmodighet og forståelse gjennom skriveprosessen.

14. mai 2013

Maren Hoff

Forkortelser

5-HT₂ - serotonin-2-reseptoren

C/D-ratio - serumkonsentrasjon/dose

CNS - sentralnervesystemet (eng. central nervous system)

CYP - cytokrom P450

D₂ - dopamin-2-reseptoren

EM - homozygot rask omsetter (eng. extensive metabolizer)

HEM - heterozygot rask omsetter (eng. heterozygous extensive metabolizer)

LLOQ - nedre kvantifiseringsgrense (eng. lower limit of quantification)

PCR - polymerasekjedereaksjon (eng. polymerase chain reaction)

P-gp - permeabilitetsglykoprotein

PM - langsom omsetter (eng. poor metabolizer)

TDM - terapeutisk legemiddelmonitorering (eng. therapeutic drug monitoring)

UM - ultrarask omsetter (eng. ultrarapid metabolizer)

Sammendrag

Bakgrunn: Risperidon er et andregenerasjonsantipsykotikum indisert for behandling av schizofreni og bipolar lidelse. Risperidon metaboliseres i stor grad via det genetisk polymorfe enzymet cytokrom P450 2D6 (CYP2D6) til den aktive metabolitten 9-hydroksyrisperidon. Hensikten med denne masteroppgaven var å studere betydningen av alder og genetisk betinget variasjon i CYP2D6-fenotype for serumkonsentrasjon av risperidon og 9-hydroksyrisperidon.

Metode: Serumkonsentrasjonsmålinger og *CYP2D6*-genotype fra pasienter som var behandlet med risperidon tabletter ble hentet ut fra en legemiddelmonitoreringsdatabase ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus. De inkluderte pasientene ($n=274$) ble fordelt i undergrupper etter alder (≤ 65 år og >65 år) og genetisk betinget CYP2D6-fenotype (*EM*: fravær av defekte alleler, *HEM*: tilstedeværelse av ett defekt allel, *PM*: to defekte alleler). Betydningen av alder og CYP2D6-fenotype for dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio, nmol/L/mg/døgn) av risperidon og 9-hydroksyrisperidon ble undersøkt ved hjelp av multippel lineær regresjonsanalyse, som korrigerer for eventuelle forskjeller i andre variabler mellom undergruppene (kjønn, tidspunkt mellom siste dose og prøvetakning)

Resultat: CYP2D6 PM- og HEM-fenotypene var assosiert med hhv. 9 og 2,5 ganger høyere C/D-ratio av risperidon sammenlignet med EM-fenotype ($p<0,001$). Alder hadde ingen signifikant betydning for C/D-ratio av risperidon, men C/D-ratio av 9-hydroksyrisperidon var 70 % høyere hos pasienter >65 år sammenlignet med ≤ 65 år ($p<0,001$). C/D-ratio for summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon var 50 % høyere hos pasienter >65 år sammenlignet med ≤ 65 år ($p<0,001$). CYP2D6 PM-fenotype var assosiert med 27 % høyere C/D-ratio av risperidon og 9-hydroksyrisperidon sammenlignet med EM-fenotype ($p=0,050$).

Konklusjon: Denne studien bekrefter at serumkonsentrasjonen av risperidon og den aktive metabolitten 9-hydroksyrisperidon blir påvirket av *CYP2D6*-genetikk, samt at høy alder kan medføre akkumulering av metabolitten. Resultatene indikerer at pasienter som har PM-fenotype av CYP2D6 og er over 65 år risikerer å få for høy serumkonsentrasjon av den aktive fraksjonen av dette legemiddelet. Farmakogenetiske analyser (*CYP*-genotyping) er derfor særlig relevant ved oppstart av behandling med risperidon hos eldre pasienter.

Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon	1
1.1	Farmakologisk variabilitet	1
1.1.1	Aldersbetinget variabilitet	1
1.1.2	Kjønnsbetinget variabilitet	3
1.1.3	Genetisk betinget variasjon i CYP-metabolisme	3
1.2	Schizofreni	5
1.3	Bipolar lidelse	5
1.4	Antipsykotika	6
1.4.1	Risperidon	8
1.5	Hensikt	9
2	Materiale og metode	10
2.1	Datamateriale	10
2.2	Analyse av risperidon og 9-hydroksyrisperidon	11
2.3	CYP2D6-genotyping	11
2.4	Statistiske analyser	12
2.5	Etiske betraktninger	13
3	Resultater	14
3.1	Inkluderte pasienter	14
3.2	Betydning av forklaringsvariabler for risperidon	15
3.3	Betydning av forklaringsvariabler for 9-hydroksyrisperidon	17
3.4	Betydning av forklaringsvariabler for summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon	19
3.5	Betydning av forklaringsvariabler for metabolitratio	21
4	Diskusjon	24
5	Konklusjon	29
	Litteraturliste	30

1 Introduksjon

1.1 Farmakologisk variabilitet

Individuelle forskjeller i farmakokinetikk kan medføre store forskjeller i legemiddelkonsentrasjonen i blodet hos pasienter som tar samme dose legemiddel. Det er vist at serumkonsentrasjon hos pasienter som tar samme dose ofte varierer med en faktor på 10-20 ganger, og i ekstreme tilfeller med en faktor opp til 100 [1]. Dette innebærer at samme legemiddeldose kan resultere i mangelfull respons hos enkelte pasienter, mens andre vil få bivirkninger på grunn av høy serumkonsentrasjon [2].

Det er for en del legemidler beskrevet et terapeutisk serumkonsentrasjonsområde som indikerer ved hvilken serumkonsentrasjon man mest sannsynlig vil oppnå en gunstig effekt med begrenset risiko for bivirkninger. Det kan da være nyttig å måle serumkonsentrasjonen for å se om pasienten ligger i ønsket konsentrasjonsområde [1]. Innen psykofarmakologien brukes terapeutisk legemiddelmonitorering (eng. therapeutic drug monitoring, TDM) i mange tilfeller for å kontrollere at serumkonsentrasjonen av legemidlene ligger i riktig konsentrasjonsområde, men det brukes også for å kontrollere etterlevelse (eng. 'compliance') og for å unngå bivirkninger [1, 3].

Variasjon i legemiddelrespons kan også komme av farmakodynamiske forskjeller mellom pasienter. Man har de siste årene sett at reseptorer og signalveier varierer i stor grad mellom ulike individer. Selv om man ser en tilnærmet lik serumkonsentrasjon hos ulike pasienter, vil den kliniske responsen av et legemiddel kunne bli ulik, som følge av individuelle forskjeller i reseptorer og signalveier [4].

1.1.1 Aldersbetinget variabilitet

Med økende alder øker prevalensen av sykdommer, og dermed også legemiddelbruken. Eldre over 65 år bruker ofte opp mot fem legemidler, og hos svært mange eldre har man derfor en utfordring med polyfarmasi [5]. Hos eldre ser man bivirkninger 2-3 ganger oftere enn hos legemiddelbrukere under 30 år [6]. En av grunnene til dette er trolig den økte legemiddelbruken, men man har også sett at eldre har endret compliance av behandlingen på grunn av blant annet nedsatt syn og hukommelse [6, 7]. På grunn av nedsatt syn kan

pasientene ta feil legemiddel, og på grunn av nedsatt hukommelse kan pasientene ha problemer med å huske om de har tatt legemidlene de skal eller ikke [6, 7].

I tillegg til økt legemiddelbruk og endret compliance er det vist at eldre over 65 år har en endret farmakokinetikk i forhold til yngre pasienter [6]. Når kroppen eldes vil blant annet kroppssammensetningen endres. Distribusjonsvolumet til legemidler kan påvirkes av dette, og fluktuasjonene i legemiddelkonsentrasjonen kan bli større hos eldre sammenlignet med yngre pasienter [5, 6, 8]. Nyrefunksjonen vil også endres med økende alder. Fra man er 30- 80 år vil massen til nyrene synke, og antall glomeruli reduseres med 20-30 % [5]. Dette vil føre til redusert clearance av legemidler som hovedsakelig elimineres gjennom nyrene [6, 8, 9]. Videre vil leverens størrelse og masse reduseres med 20-30 % etter man har fylt 65 år, i tillegg til at den hepatiske blodgjennomstrømningen reduseres med 20-50 % hos den samme populasjonen [5].

Det har vært uklart hvor mye aktiviteten av cytokromP450 (CYP)-enzymene i leveren er påvirket av alder, men Sotaniemi et al. publiserte i 1997 en studie hvor de viste at CYP-innholdet i lever sank med økende alder [10]. I studien analyserte de leverbiopsier fra 226 pasienter for å undersøke eventuelle forskjeller i CYP-uttrykk med alder [10]. Studien viste at nivået av disse enzymene var tilnærmet uendret mellom 20 og 40 år. Fra 40-49 år ble det vist en nedgang i enzyminnholdet på 16 % sammenlignet med yngre pasienter ($p<0,01$). Dette nivået holdt seg stabilt frem til man var 69 år, før enzymnivået sank videre etter man var 70 år (-32 %, $p<0,01$) [10]. Andre studier har imidlertid vist at enzymene er like aktive hos eldre som hos unge individer, eller at aktiviteten kun er svakt nedsatt [5, 6, 11, 12]. Shimada et al. studerte enzymmetabolismen in vitro. Det ble brukt leverprøver fra 30 japanesere og 30 kaukasiere, og de kunne ikke finne noen endring i CYP-innhold og aktivitet i mennesker mellom 12 og 73 år [12].

I og med at en del studier viser at enzymeffektiviteten er like god hos eldre som hos yngre, mener flere at kun metabolismen av høyekstraherbare legemidler kan bli påvirket ved økende alder [13-15]. For disse legemidlene er blodgjennomstrømning gjennom lever den begrensende faktoren for metabolismehastigheten. For lavekstraherbare legemidler er enzymkapasiteten den begrensende faktoren, og disse legemidlene vil derfor ikke påvirkes i samme grad av redusert hepatisk blodgjennomstrømning [8, 15].

I tillegg til farmakokinetiske forandringer med alder kan også aldersbetingede forskjeller i farmakodynamikk være av betydning for klinisk utfall av legemiddelbehandlingen. Blant annet er det vist at nivået av beta-adrenerge reseptorer i lungene reduseres med økende alder, noe som påvirker effekten av beta₂-agonister [6, 16]. Det er også vist at antall dopaminerge nevroner og dopamin D₂-reseptorer i hjernen reduseres med økende alder. Dette medfører at eldre er mer sårbare enn yngre til å utvikle ekstrapyramidale symptomer/bivirkninger, f. eks akutt dystoni, parkinsonisme og akatisi, som følge av behandling med antipsykotika [6].

1.1.2 Kjønnsbetinget variabilitet

Farmakologiske kjønnsforskjeller kan også være av potensiell betydning for klinisk legemiddelrespons. Generelt sett har kvinner lavere kroppsvekt, høyere andel kroppsfett og lavere plasmavolum enn menn, noe som kan føre til forskjeller i distribusjonen av legemidler mellom kvinner og menn [17]. Det er også vist at kvinner har rundt 10 % lavere renal filtrasjonshastighet sammenlignet med menn [18]. For legemidler som primært elimineres via renal filtrasjon kan dette medføre høyere serumkonsentrasjon hos kvinner enn menn, ved samme dosering [18].

Det viser seg imidlertid at det er forskjeller i legemiddelmetabolisme som har størst innvirkning når det gjelder kjønnsforskjeller i farmakokinetikk [17]. CYP3A4, som har stor betydning for legemiddelmetabolisme, er uttrykt i større grad hos kvinner enn hos menn, og for en del CYP3A4-substrater er det vist høyere clearance hos kvinner enn hos menn [17]. Dette fører til at kvinner skiller ut disse substratene raskere enn menn, og får en lavere serumkonsentrasjon enn menn ved bruk av samme dose [17]. For CYP1A2 er det motsatt, og flere substrater for dette enzymet viser høyere clearance hos menn enn hos kvinner. Dette fører til at kvinner får en høyere serumkonsentrasjon av disse legemidlene enn menn, ved bruk av samme dose [17]. Flere studier har også vist en liten, men signifikant, økning i CYP2D6-aktiviteten hos kvinner i forhold til menn. Dette vil kunne påvirke serumkonsentrasjonen av CYP2D6-substrater [19, 20].

1.1.3 Genetisk betinget variasjon i CYP-metabolisme

CYP er et enzymesystem som har som hovedoppgave å uskadeliggjøre kroppsfremmede stoffer, slik at de kan skilles ut fra kroppen. De fleste legemidler, herunder psykofarmaka, metaboliseres via CYP-systemet. De viktigste CYP-enzymene når det gjelder

legemiddelmetabolisme er CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 [2]. Aktiviteten til de ulike CYP-enzymene varierer mye mellom ulike individer [21]. For CYP3A4 og CYP1A2 er miljøfaktorer, som for eksempel kosthold, røyking og samtidig bruk av andre legemidler, viktigst for å forklare variasjonen. For CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 er det i stor grad genetisk polymorfisme som bestemmer den metabolske kapasiteten [2, 22]. Genetisk polymorfisme refererer til en variant av et gen som opptrer med en frekvens på minst 1 % i en populasjon [23].

Om lag 7 % av kaukasisk befolkning er homozygot bærere av defekte *CYP2D6*-alleler, og uttrykker derfor en PM-fenotype [24]. På bakgrunn av dette regnes CYP2D6 som et av de viktigste genetisk polymorfe CYP-enzymene. Så langt er det beskrevet over 130 ulike variantalleler av *CYP2D6*, hvor *CYP2D6*1* har normal enzymaktivitet og regnes som villtypen [25, 26]. På bakgrunn av *CYP2D6*-genotypen deles befolkningen inn i ulike fenotypekategorier: langsomme omsettere (eng. poor metabolizers, PM), heterozygot raske omsettere (eng. heterozygous extensive metabolizers, HEM), homozygot raske omsettere (eng. extensive metabolizers, EM) og ultrasnasse omsettere (eng. ultrarapid metabolizers, UM).

PM har en inaktiverende mutasjon i begge genkopiene, som gir to defekte alleler. Man har derfor ingen genkopier som kan produsere aktivt enzym. For disse pasientene er det stor sjanse for at serumkonsentrasjonen blir for høy, og at de derfor får bivirkninger. HEM har et normalt allel, og et allel med inaktiverende mutasjon. De vil dermed ha kun en normal genkopi som kan produsere enzymer, og vil ha noe redusert metabolismekapasitet. EM regnes som normaltstanden, og her har man ingen inaktiverende mutasjoner. Man har da to genkopier som kan produsere enzym [2, 21]. UM har mer enn to normale genkopier, og vil metabolisere legemidler raskere enn EM. Dette vil kunne føre til at de får for lav serumkonsentrasjon av legemidler som metaboliseres av CYP2D6, og dermed ikke ønsket effekt [2, 22].

CYP2D6 anses generelt som det viktigste genetisk polymorfe enzymet i metabolismen av legemidler, og det er viktig for metabolismen av blant annet antiarytmika, analgetika, antidepressiva og antipsykotika. CYP2D6 er også det viktigste enzymet når det gjelder metabolisme av risperidon til 9-hydroksyrisperidon [26, 27] Risperidon er et antipsykotikum som benyttes mye i behandlingen av schizofreni og bipolar lidelse [28].

1.2 Schizofreni

Schizofreni er den psykotiske lidelsen flest i Norge blir diagnostisert med hvert år, og på verdensbasis rammes rundt 1 % av populasjonen [29-31]. Sykdomsspekteret ved schizofreni er stort, og påvirker pasientens tanker, følelser og opplevelser av verden [32]. Noen pasienter har tidlig sykdomsdebut med langvarig alvorlig sykkelighet og omfattende behov for hjelp, mens andre har høy debutalder, og påvirkes i langt mindre grad [29]. Sykdommen bryter ofte ut tidligere hos menn enn hos kvinner, og menn har i mange tilfeller et mer alvorlig sykdomsbilde [31].

Symptomene på sykdommen deles inn i positive og negative symptomer. De positive symptomene innebærer hallusinasjoner, tankeforstyrrelser, vrangforestillinger og bisarr adferd. De negative symptomene karakteriseres som følelsesavflating, redusert spontanitet og initiativ, og emosjonell og sosial tilbaketrekning. Man ser også ofte varierende mønster av kognitiv svikt, som regel reduksjon i problemløsningsevne, oppmerksomhet og arbeidshukommelse [30, 31]. Det kan være vanskelig å diagnostisere sykdommen, men symptomene spiller en viktig rolle i diagnostiseringen [29]. Når det gjelder behandling av schizofreni er både medikamentell behandling med antipsykotiske legemidler, og ikke-medikamentell behandling, som for eksempel psykoterapi, viktig [29, 31].

1.3 Bipolar lidelse

Bipolar lidelse, også kjent som manisk-depressiv lidelse, kjennetegnes av veksling mellom oppstemthet (mani), depresjoner og perioder uten sykdomstegn [29, 33]. Maniske episoder kjennetegnes ved løftet stemningsleie, rastløshet, økt selvfølelse og økt aktivitetsnivå, mens de depressive episodene kjennetegnes av nedstemthet, meningsløshet, endret søvnmonster og matlyst, og nedsatt selvfølelse [34]. Symptomene på sykdommen oppstår som regel når man er mellom 15-25 år, men det er ikke uvanlig at pasienter går 5-10 år med symptomer før sykdommen blir fanget opp, og behandling satt i gang [34]. Diagnosen stilles etter man har hatt minst en manisk episode [29]. En bipolar lidelse kan ikke helbredes, men den kan kontrolleres ved bruk av stemningsstabiliserende legemidler, antipsykotika og psykososial oppfølging [29].

1.4 Antipsykotika

Oppdagelsen av den antipsykotiske effekten av klorpromazin i 1952 var starten på utvikling/syntese av antipsykotiske legemidler. Antipsykotiske legemidler deles inn i første- og andregenerasjonsantipsykotika. Førstegenerasjonsantipsykotika var de tidligste legemidlene innen antipsykotika, og disse deles videre inn i lavdose- og høydoseantipsykotika. Inndelingen skjer etter hvor potente stoffene er [35].

Lavdoseantipsykotika doseres som regel med under 10 mg per døgn, mens for høydoseantipsykotika må man ofte over 100 mg per døgn for å få tilstrekkelig antipsykotisk effekt [29]. Førstegenerasjonsantipsykotika var i flere tiår den behandlingen som ble brukt ved schizofreni. De viste seg å ha god effekt på positive symptomer, men liten effekt på negative symptomer. I tillegg viste det seg å være en del bivirkningsproblemer med disse legemidlene [36]. På 1970- og 80-tallet kom de første andregenerasjonsantipsykotika på markedet, med klopazin som det første [35]. Det har etter hvert blitt markedsført en rekke nye legemidler med lignende farmakologiske egenskaper i denne gruppen, deriblant risperidon, som fikk markedsføringstillatelse i Norge i 2001 [28, 35].

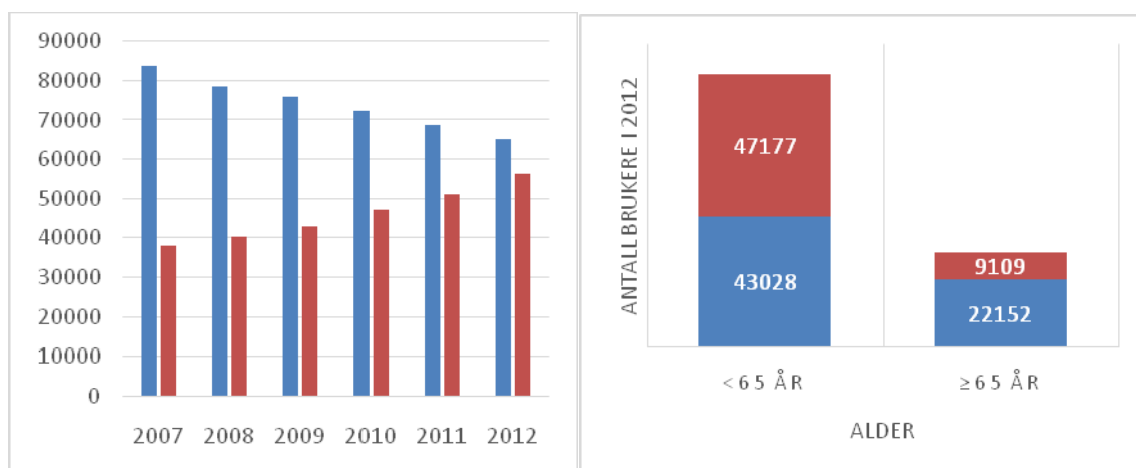
Både første- og andregenerasjonsantipsykotika virker som antagonister på dopaminreseptorer i hjernen, og da hovedsakelig via dopamin-2 (D_2)-reseptorer. En hypotese er at psykotisk sykdom blant annet kommer av økt frigjøring av dopamin, og stimulering av D_2 -reseptorer i de mesolimbiske nervebaner i hjernen. Ved å bruke antipsykotiske legemidler vil man blokkere D_2 -reseptorer i disse nervebanene, og dermed holde sykdommen i sjakk [35]. En del av andregenerasjonslegemidlene fungerer, i tillegg til å være dopaminantagonister, som antagonister på serotonin-2 ($5-HT_2$)-reseptorer i hjernen. Dette gjør at disse legemidlene også har effekt på negative symptomer og gir mindre ekstrapyramidale bivirkninger [37].

Antipsykotiske legemidler er forbundet med mye bivirkninger. Dette var også en av grunnene til at man tidligere ønsket å få en ny gruppe med antipsykotiske legemidler på markedet [35]. Førstegenerasjonsantipsykotika, som i hovedsak virker som dopaminantagonister, gir i mange tilfeller ekstrapyramidale bivirkninger, som kan være svært plagsomt for pasientene [35]. Andregenerasjonsantipsykotika har mindre ekstrapyramidale bivirkninger, og dette kommer antagelig av at de er $5-HT_2$ -antagonister i tillegg til at de er dopaminantagonister [37]. Selv om disse legemidlene har mindre ekstrapyramidale bivirkninger, er de langt i fra "bivirkningsfrie". Mange pasienter opplever blant annet metabolske bivirkninger som

vektøkning, lipidforstyrrelser og diabetes ved behandling med andre generasjonsantipsykotika [35].

Både første- og andre generasjonsantipsykotika har i større eller mindre grad antikolinerge bivirkninger. Dette innebærer blant annet risiko for munntørrehet, urinretensjon, kognitiv dysfunksjon, obstipasjon og tåkesyn. Disse effektene skyldes at legemidlene påvirker muskarinerge reseptorer, i tillegg til dopaminerge og serotonerge reseptorer [38].

I følge tall fra reseptregisteret fikk over 120 000 pasienter utskrevet et antipsykotisk legemiddel i Norge i 2012. Per i dag er det flest pasienter som bruker førstegenerasjonsantipsykotika. Dersom man ser på utviklingen av bruken av legemidlene gjennom de siste årene, ser man at andelen som bruker førstegenerasjonsantipsykotika går ned, mens andelen som bruker andre generasjonsantipsykotika øker (*figur 1.1, venstre*) [39].



Figur 1.1

Venstre: Utviklingen i antall brukere av førstegenerasjonsantipsykotika (blå) og andre generasjonsantipsykotika (rød) i Norge de siste 6 årene.

Høyre: Antall brukere av førstegenerasjonsantipsykotika (blå) og andre generasjonsantipsykotika (rød) <65 år og ≥65 år i Norge i 2012.

I overkant av 25 % av alle som fikk utskrevet et antipsykotisk legemiddel i Norge i 2012 var 65 år eller eldre. Det viser seg ved søk i reseptregisteret, at pasienter over 65 år oftere får skrevet ut et førstegenerasjonsantipsykotika enn et andre generasjonsantipsykotika (*figur 1.1, høyre*) [39].

1.4.1 Risperidon

Risperidon er et andregenerasjonsantipsykotikum som er indisert for å behandle schizofreni og moderate til alvorlige maniske episoder i forbindelse med bipolar lidelse. Normal dosering er opp mot 6 mg i døgnet, mens hos eldre pasienter er 1-2 mg 2 ganger i døgnet anbefalt [28]. Risperidon er også indisert for korttidsbehandling av vedvarende aggresjon hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens, men da i lavere doser enn ved schizofreni.

Vedvarende aggresjon ved utagerende adferd hos barn og ungdom er også en indikasjon for behandling med risperidon [28]. I følge tall fra reseptregisteret fikk 8261 pasienter utskrevet risperidon i Norge i 2012. Rundt 27 % av disse var pasienter over 65 år [39].

Farmakodynamikk

Risperidon er et legemiddel som antagoniserer effekten av flere endogene monoaminer. Først og fremst virker risperidon som en antagonist på dopamin D₂- og serotonin 5-HT₂-reseptorer, men det har også effekt på histamin H₁-reseptorer og adrenerge alfareseptorer [27].

Farmakokinetikk

Risperidon absorberes fullstendig, og har en absolutt biotilgjengelighet på rundt 70 %.

Risperidon har rask absorpsjon, og maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 1-2 timer [28].

Risperidon blir i stor grad metabolisert til 9-hydroksyrisperidon. Metabolismen skjer i hovedsak via CYP2D6, men også via CYP3A4 (*figur 1.2*). 9-Hydroksyrisperidon er en aktiv metabolitt som har lignende farmakologisk effekt som risperidon. Risperidon og 9-hydroksyrisperidon utgjør til sammen den antipsykotiske fraksjonen [3, 27]. Risperidon omdannes raskt til 9-hydroksyrisperidon i kroppen, og normalt sett vil det derfor være en større andel 9-hydroksyrisperidon enn risperidon i blodet [40]. Likevektsskonsentrasjonen (eng. 'steady state') for risperidon oppnås innen 1 dag, og halveringstiden er 3 timer. For metabolitten 9-hydroksyrisperidon oppnås 'steady state' etter 5-7 dager, og for den antipsykotiske fraksjonen totalt sett er halveringstiden på 24 timer [28]. Risperidon og metabolitter utskilles primært via nyrene, men også i mindre grad via feces [28]. Risperidon har ved oral dosering en lineær farmakokinetisk profil innenfor det terapeutiske doseområdet, som er 0,5-25 mg daglig [28, 41] Risperidon administrert via depotinjeksjon gir et annet modersubstans/metabolitt-forhold sammenlignet med tablettformuleringen, uavhengig av hvilken CYP2D6-genotype man har [42].

2 Materiale og metode

2.1 Datamateriale

Studien er basert på materiale hentet fra en legemiddelmonitoreringsdatabase ved Senter for Psykofarmakologi på Diakonhjemmet Sykehus. Det ble retrospektivt hentet ut serumkonsentrasjonsmålinger av risperidon og metabolitten i tidsrommet 15. august 2007 til 15. februar 2013. Det ble videre gjennomført et søk for å identifisere hvilke av disse pasientene som hadde fått utført farmakogenetisk analyse ved samme sted. Studien inkluderte analysesvar fra alle pasienter som hadde utført farmakogenetisk analyse av *CYP2D6*, samt serumkonsentrasjon av risperidon i det aktuelle tidsrommet, gitt at følgende kriterier knyttet til serumkonsentrasjonsanalysen var oppfylt:

- Prøven skulle være tatt 10-26 timer etter siste doseinntak
- Det skulle foreligge informasjon om dosering
- Serumkonsentrasjon av modersubstans og metabolitt skulle ligge over nedre kvantifiseringsgrense (eng. lower limit of quantitation, LLOQ)

For de inkluderte prøvene ble følgende informasjon registrert fra databasen:

- Serumkonsentrasjon av risperidon, 9-hydroksyrisperidon og summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon
- *CYP2D6*-genotype
- Tidsintervall mellom siste dose og prøvetaking
- Pasientens kjønn, alder og døgndose

Deretter ble rekvisisjonene til de inkluderte prøvene gjennomgått. Det ble da registrert informasjon om 'compliance', eventuelle interaksjoner med andre legemidler og tidspunkt for oppstart eller doseendring av risperidon. For flere av pasientene var det mer enn en serumkonsentrasjonsmåling. Prøver ble videre ekskludert etter følgende kriterier:

- Duplikasjon av *CYP2D6*-genet
- Bruk av risperidon eller paliperidon (9-hydroksyrisperidon) depotinjeksjon
- Samtidig bruk av interagerende legemiddel, som *CYP2D6*-hemmere, *CYP3A4*-hemmere og *CYP3A4*-indusere [46, 47]

- Mistanke om sviktende 'compliance' angitt på rekvisisjonen
- Oppstart eller doseendring mindre enn 5 dager før prøvetaking¹

For pasienter som hadde fått utført flere serumkonsentrasjonsmålinger, ble den nyeste av målingene som oppfylte kriteriene inkludert. For de inkluderte prøvene ble serumkonsentrasjonene av risperidon, 9-hydroksyrisperidon og summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon dosejustert (C/D-ratio; nmol/L/mg/døgn) før de statistiske analysene, for å kunne sammenligne pasienter behandlet med ulike doser. Videre i denne oppgaven omtales dosejusterte serumkonsentrasjoner som serumkonsentrasjoner.

2.2 Analyse av risperidon og 9-hydroksyrisperidon

Serumkonsentrasjonen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon ble bestemt ved bruk av validerte rutinemetoder utført av en metodespesialist ved Senter for Psykofarmakologi. I korte trekk ble analysene utført etter følgende prosedyre: Serumprøvene ble først opparbeidet ved proteinfelling. Supernatanten ble deretter avpipettert og injisert på en 'ultra-high performance liquid chromatograph' (UPLC-kolonne) koblet til en tandem massespektrometrisk detektor. Serumkonsentrasjoner av analyttene ble videre kvantifisert ved hjelp av standardkurver. Disse standardkurvene baserer seg på kalibreringsløsninger med kjente konsentrasjoner. Retensjonstidene var 1,81 minutter for risperidon, 1,55 minutter for 9-hydroksyrisperidon og 2,50 minutter for den interne standarden promazin. Total analysetid var 5 minutter. Deteksjonen ble utført ved flere reaksjoner ved å monitorere følgende masseoverganger: risperidon 411 → 191, 9-hydroksyrisperidon 427 → 207 og promazin 285 → 212. Kalibreringskurvene (n=5) som strekker seg fra 2-100 nM for risperidon og 5-150 nM for 9-hydroksyrisperidon tilpasset en lineær polynomfunksjon ga r^2 -verdier >0,997 for begge substansene. Intra- og inter-dag nøyaktighet og presisjon var henholdsvis <5 % og <8 %.

2.3 CYP2D6-genotyping

Det hadde blitt brukt to ulike metoder for å ekstrahere ut DNA fra prøvene til de genetiske analysene som denne studien baserer seg på. Frem til 2007 ble DNA ekstrahert fra leukocytter manuelt ved bruk av E.Z.N.A® Blood DNA Kit (VWR International, Oslo, Norge). De senere

¹ Det er tatt utgangspunkt i 5 x halveringstiden til den aktive fraksjonen av legemiddelet. Dette for å sikre at det er oppnådd 'steady state' ved tidspunkt for prøvetaking.

årene har denne ekstraksjonen forgått instrumentelt ved hjelp av MagNA Pure LC DNA Isolation Kit I (Roche Diagnostics, Oslo, Norge).

Det er også brukt to ulike metoder for CYP-genotyping i perioden som det ble søkt etter analysesvar til denne studien. Identifisering av variantalleler i de eldste prøvene var basert på polymerase kjedereaksjon (eng. polymerase chain reaction, PCR) med allelspesifikke primere, som spesifikt detekterte variantalleler som kodet for defekt enzymfunksjon, *CYP2D6**3, *4, *5 og *6, samt duplikasjon av *CYP2D6*. Denne metoden har tidligere blitt detaljert beskrevet av Rudberg et al [48]. For de nyeste prøvene ble det brukt en real-time PCR-metode for å amplifisere opp fragment av *CYP2D6*. *CYP2D6**3, *4 og *6 ble deretter identifisert ved hjelp av mutasjonsspesifikke TaqMan®-prober (Assay Reagents Allelic Discrimination Biosystems, Foster City, CA, USA). Tilstedeværelse av *CYP2D6*-delesjon (*CYP2D6**5) og oppkopiering av *CYP2D6* ble identifisert ved hjelp av kopi-tallsanalyse [49].

Kryss-validering av de to metodene basert på genotypingsdata fra pasienter viste 100 % overenstemmelse. Fravær av muterte (ikke-funksjonelle) alleler ble tolket som tilstedeværelse av det funksjonelle villtype-allelet (*CYP2D6**1).

2.4 Statistiske analyser

Det primære formålet med studien var å sammenligne dosejusterte serumkonsentrasjoner av risperidon, 9-hydroksyrisperidon, samt summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon, hos pasienter med ulik alder og genetisk betinget *CYP2D6*-fenotype. Pasientene ble derfor fordelt i grupper etter alder (≤ 65 år og > 65 år) og fenotype (EM, HEM og PM). Betydningen av alder og genetisk betinget *CYP2D6*-fenotype for serumkonsentrasjonen av risperidon, 9-hydroksyrisperidon og summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon ble undersøkt ved multippel lineær regresjon. Følgende variabler ble inkludert i analysen: alder (≤ 65 år eller > 65 år), *CYP2D6*-fenotype (EM, HEM eller PM), kjønn (kvinne eller mann) og tid mellom siste dose og prøvetakning. Sekundært ble også metabolittforholdet risperidon/9-hydroksyrisperidon sammenlignet hos de ulike pasientgruppene. Det ble også undersøkt om det var noen forskjell i median dose hos pasienter med ulik alder ved bruk av mediantest for uavhengige utvalg.

Valg av kovariater i sluttmodellen ble basert på en trinnvis fjerning av ikke-signifikante variabler testet som potensielt forklarende for de aktuelle endepunktene (målevariablene) i

studien. Variablene alder og CYP2D6-fenotype ble inkludert i modellen uavhengig av signifikansnivå. Alle verdier ble logaritmisk transformert i forkant av analysene, for å sikre at dataene var så normalfordelte som mulig. Etter analysene ble verdiene tilbaketransformert til opprinnelig skala. Grensen for signifikans ble satt til $p < 0,05$. Statistikkprogrammet SPSS versjon 20 (IBM® SPSS® Statistics, Armonk, NY, USA) ble brukt i de statistiske analysene, samt de grafiske fremstillingene.

2.5 Etiske betraktninger

Analysesvarene i denne studien er historiske. De ble opprinnelig rekvirert som et ledd i behandlende legers kliniske oppfølging og kvalitetssikring av pasientenes legemiddelbehandling. På bakgrunn av dette var det ingen etiske betenkeligheter knyttet til prøvetaking eller datainnsamling. Det store antallet pasienter som var nødvendig for å gjennomføre studien gjorde det uforholdsmessig vanskelig å innhente samtykke. Studien ble derfor utført uten å innhente samtykke, og denne ulempen ansees som oppveid av studiens potensielle nytte både for den aktuelle pasientgruppen og for samfunnet for øvrig. Studien ble forhåndsgodkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og Personvernombudet, samt meldt til Forskningsutvalget ved Diakonhjemmet Sykehus.

3 Resultater

3.1 Inkluderte pasienter

Innledende søk etter serumkonsentrasjonsmålinger av risperidon i perioden 15. august 2007 til 15. februar 2013 ga totalt 3873 serumkonsentrasjonsmålinger med oppgitt dose, der riktige prøvetakingsbetingelser var angitt og konsentrasjonen av modersubstans og metabolitt var over LLOQ. 1134 av prøvene fra 397 pasienter oppfylte kravet om at det måtte foreligge en farmakogenetisk analyse. Etter at rekvisisjonene til prøvene var gjennomgått og vurdert med hensyn på tidligere nevnte eksklusjonskriterier, gjensto prøver fra 274 pasienter. *Tabell 3.1* gir en oversikt over eksklusjonsårsakene. Bruk av Risperdal Consta (n=54) eller Xeplion (n=1) og behandling med interagerende legemidler var hovedårsakene til eksklusjon. Med hensyn til samtidig bruk av interagerende legemiddel ble det sammen med risperidon observert bruk av CYP2D6-hemmerene fluoksetin (n=5), escitalopram (n=25), citalopram (n=1) og paroksetin (n=1). En pasient brukte CYP2D6-hemmerene fluoksetin og bupropion, mens en pasient brukte CYP2D6-hemmeren escitalopram og CYP3A4-induseren fenobarbital.

Tabell 3.1 Årsaker til eksklusjon av pasienter

Alder	≤65 år	>65 år
Antall pasienter etter innledende søk	365	32
Årsak til eksklusjon		
Duplikasjon av <i>CYP2D6</i> -genet	17	2
Bruk av Risperdal Consta eller Xeplion	55	0
Bruk av interagerende legemiddel	29	5
Complianceproblemer oppgitt på rekvisisjon	6	0
Oppstart/ doseendring <5 dager før prøvetaking	8	1
Gjenværende pasienter	250	24

Til slutt ble prøvesvar fra 274 pasienter inkludert i studien, hvorav 250 (91 %) var fra personer ≤65 år og 24 (9 %) var fra personer >65 år. Deskriptive data og fenotypefordeling for de to aldersgruppene er presentert i *tabell 3.2*.

Fenotypisk langsomme omsettere (PM) utgjorde 8 % av pasientene ≤ 65 år, og 4 % av pasientene >65 år. Heterozygot raske omsettere (HEM) utgjorde 39 % av pasienter ≤ 65 år og 33 % av pasienter >65 år.

Tabell 3.2 Deskriptive data for aldersgruppene ≤ 65 år og >65 år

Aldersgruppe (år)	≤ 65 år	>65 år
Antall pasienter (mann /kvinne)	250 (141/109)	24 (8/16)
Alder ¹ (år)	36 [9-65]	73 [66-91]
Prøvetakingstidspunkt ^{1,2} (t)	13,00 [10,6-26,0]	13,5 [11,3-25,8]
Døgndose ¹ (mg)	3,50 [0,5-10,0]	1,5* [0,5-6,0]
EM	133	15
HEM	97	8
PM	20	1

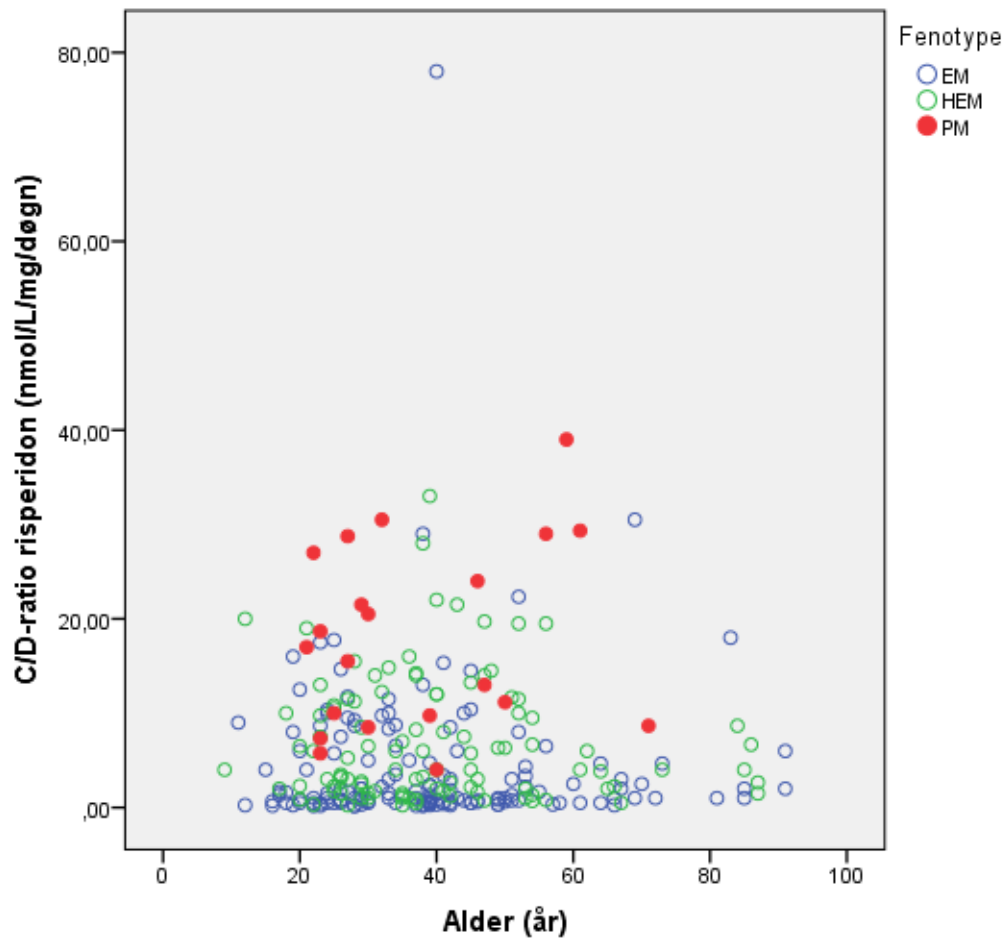
¹ Median [spredning]

² Tidsintervall mellom siste doseinntak og prøvetaking

*Signifikant forskjellig fra gruppen ≤ 65 år, $p=0,009$

3.2 Betydning av forklaringsvariabler for risperidon

Spredningen i serumkonsentrasjonen av risperidon for dette pasientmaterialet var stor innenfor alle fenotypene av CYP2D6. For pasienter med CYP2D6 PM-fenotype varierte serumkonsentrasjonen fra rundt 5 nmol/L/mg/døgn til i underkant av 40 nmol/L/mg/døgn (figur 3.1).



Figur 3.1 Dosejustert serumkonsentrasjon av risperidon innenfor ulike genetisk betingede fenotypergrupper av CYP2D6 (rød= PM, grønne = HEM, blå =EM), fordelt på alder.

Multivariatanalysen estimerte at serumkonsentrasjonen av risperidon var signifikant påvirket av genetisk betinget CYP2D6-fenotype. Effektene beskrevet er korrigert for de andre variablene i modellen. PM av CYP2D6 var assosiert med en risperidonkonsentrasjonen som var 8,9 ganger høyere enn for pasienter som var EM av CYP2D6 ($p < 0,001$) (*tabell 3.3*). Pasienter som var HEM av CYP2D6 hadde 2,4 ganger høyere risperidonkonsentrasjon enn pasienter som var EM av CYP2D6 ($p < 0,001$) (*tabell 3.3*). Regresjonsmodellen forklarte 21 % av den totale interindividuelle variabiliteten for dosejusterte serumkonsentrasjoner av risperidon (*tabell 3.3*).

Tabell 3.3 Estimerte effekter av inkluderte variabler på dosejusterte serumkonsentrasjoner av risperidon

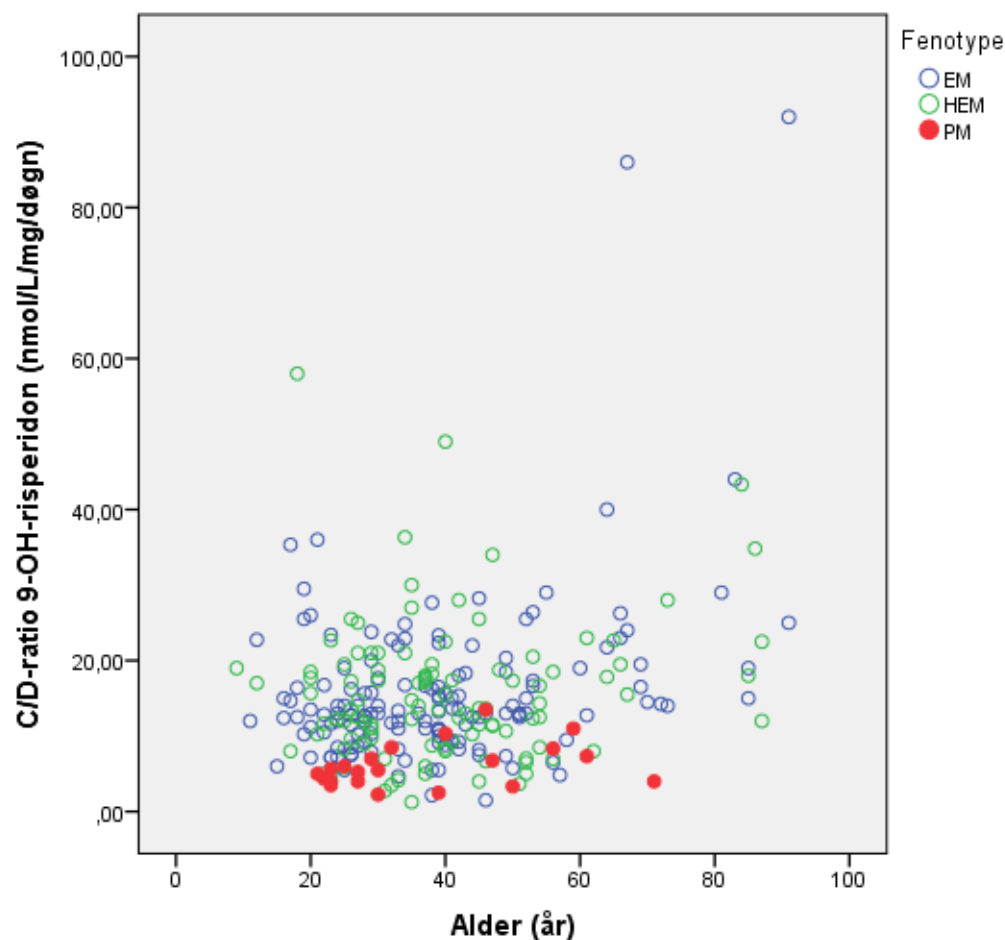
Variabler	Risperidon; nmol/L/mg/døgn*	p-verdi
Alder over 65 år	1,03 (1,30)	0,923
HEM	2,43 (1,17)	<0,001
PM	8,89 (1,34)	<0,001
Kjønn, kvinne	-	-
Tid, timer	-	-
R ²	0,213	

Tallene er estimerte effekter (SE) av de respektive variablene på serumkonsentrasjonen av risperidon

*Observert populasjonsgjennomsnitt 1,71±1,11 (SE) nmol/L/mg/døgn

3.3 Betydning av forklaringsvariabler for 9-hydroksyrisperidon

For 9-hydroksyrisperidon var spredningen i serumkonsentrasjonen i pasientmaterialet størst for CYP2D6 EM- og HEM-fenotype. For CYP2D6 PM-fenotype var det liten spredning i serumkonsentrasjonen av 9-hydroksyrisperidon (*figur 3.2*).



Figur 3.2 Dosejustert serumkonsentrasjon av 9-hydroksyrisperidon innenfor ulike genetisk betingede CYP2D6-fenotyper (rød= PM, grønn = HEM, blå =EM), fordelt på alder.

For metabolitten 9-hydroksyrisperidon estimerte multivariatanalysen at serumkonsentrasjonen var signifikant påvirket av genetisk betinget CYP2D6-fenotype, alder og kjønn. Effektene beskrevet er korrigert for de andre variablene i modellen. CYP2D6 PM-fenotype ble assosiert med 58 % lavere 9-hydroksyrisperidonkonsentrasjon sammenlignet med CYP2D6 EM-fenotype ($p < 0,001$) (tabell 3.4). For pasienter over 65 år ble det vist at serumkonsentrasjonen av 9-hydroksyrisperidon var 74 % høyere enn for pasienter som var 65 år eller yngre ($p < 0,001$). Det ble videre vist at kvinner var assosiert med rundt 27 % høyere serumkonsentrasjon av 9-hydroksyrisperidon enn menn ($p < 0,001$). Regresjonsmodellen forklarte 27 % av den interindividuelle variabiliteten for dosejusterte serumkonsentrasjoner av 9-hydroksyrisperidon (tabell 3.4).

Tabell 3.4 Estimerte effekter av inkluderte variabler på dosejusterte serumkonsentrasjoner av 9-hydroksyrisperidon

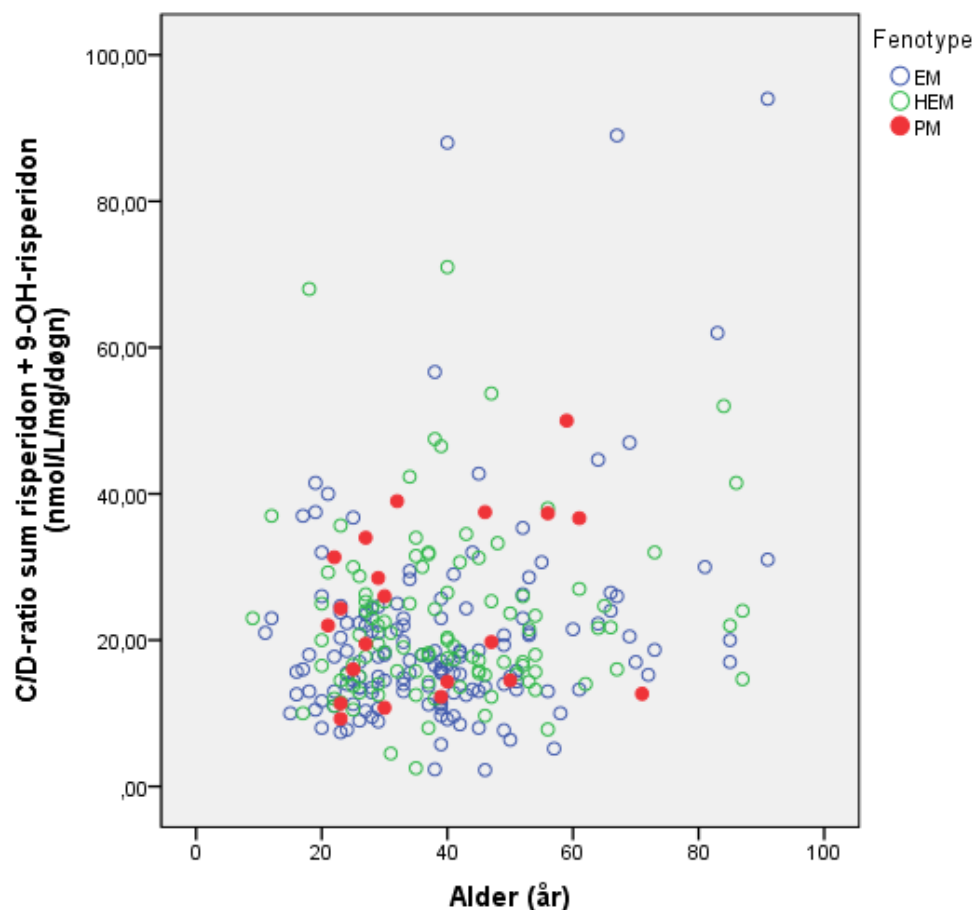
Variabler	9-hydrokyrisperidon; nmol/L/mg/døgn*	p-verdi
Alder over 65 år	1,74 (1,12)	<0,001
HEM	0,97 (1,07)	0,630
PM	0,42 (1,14)	<0,001
Kjønn, kvinne	1,27 (1,07)	<0,001
Tid, timer	0,98 (1,01)	0,046
R ²	0,266	

Tallene er estimerte effekter (SE) av de respektive variablene på serumkonsentrasjonen av 9-hydroksyrisperidon

*Observert populasjonsgjennomsnitt 14,79±1,14 (SE) nmol/L/mg/døgn

3.4 Betydning av forklaringsvariabler for summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon

Spredningen i serumkonsentrasjonen for summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon for dette pasientmaterialet var stor for alle fenotypene av CYP2D6 (*figur 3.3*). Spredningen var dog størst for CYP2D6 EM, der serumkonsentrasjonen varierte fra rundt 1 nmol/L/mg/døgn hos en pasient til i underkant av 100 nmol/L/mg/døgn hos en annen pasient.



Figur 3.3 Dosejustert serumkonsentrasjon av summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon innenfor ulike genetisk betingede CYP2D6-fenotyper (rød=PM, grønn=HEM, blå=EM), fordelt på alder.

Når det gjelder summen av risperidon og metabolitten 9-hydroksyrisperidon, som til sammen utgjør den aktive fraksjonen, estimerte multivariatanalysen at både alder, fenotype av CYP2D6 og kjønn påvirket variasjonen i serumkonsentrasjonen. Effektene beskrevet er korrigert for de andre variablene i modellen. Pasienter over 65 år var assosiert med 50 % høyere totalkonsentrasjon enn pasienter under 65 år ($p < 0,001$). HEM- og PM-fenotype av CYP2D6 var begge assosiert med en høyere totalkonsentrasjon, henholdsvis 16 % og 27 % ($p = 0,023$ og $p = 0,050$, grensesignifikant), sammenlignet med EM-fenotype av CYP2D6. Kvinner var assosiert med rundt 16 % høyere serumkonsentrasjon enn menn. Regresjonsmodellen forklarte 9 % av den interindividuelle variabiliteten for dosejusterte serumkonsentrasjoner av summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon (*tabell 3.5*).

Tabell 3.5 Estimerte effekter av inkluderte variabler på dosejusterte serumkonsentrasjoner av summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon

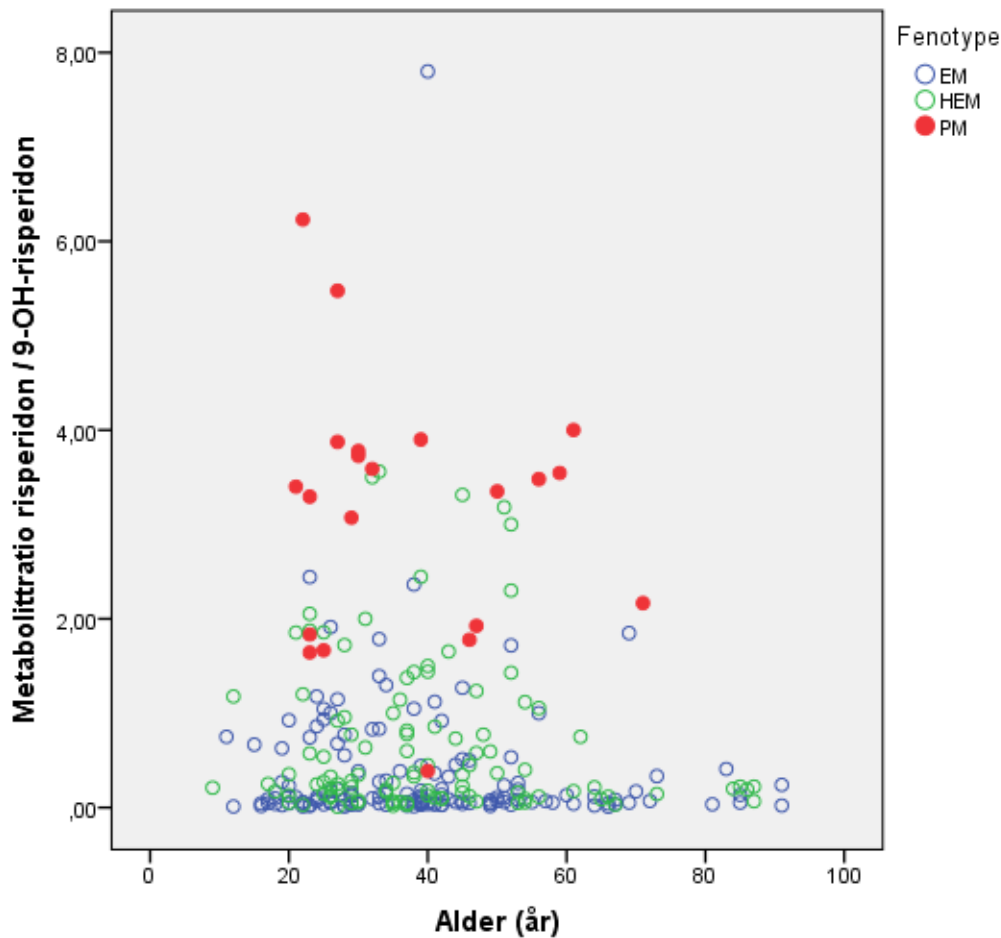
Variabler	SUM risperidon + metabolitt; nmol/L/mg/døgn*	p-verdi
Alder over 65 år	1,49 (1,12)	<0,001
HEM	1,16 (1,07)	0,023
PM	1,27 (1,13)	0,050
Kjønn, kvinne	1,16 (1,07)	0,022
Tid, timer	-	-
R ²	0,093	

Tallene er estimerte effekter (SE) av de respektive variablene på serumkonsentrasjonen av summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon

*Observert populasjonsgjennomsnitt 15,63±1,05 (SE) nmol/L/mg/døgn

3.5 Betydning av forklaringsvariabler for metabolittratio

Spredningen i metabolittratio (risperidon/9-hydroksyrisperidon) for dette pasientmaterialet var veldig stor for pasienter som var CYP2D6 PM, der metabolitratioen varierte fra 0,5 til over 6 (*figur 3.4*). For pasienter som var HEM var spredningen i metabolittratio også stor. Minst spredningen ble observert for pasienter som var CYP2D6 EM, hvis det sees bort i fra en uteligger i materialet (*figur 3.4*).



Figur 3.4 Metabolitratio risperidon/9-hydroksyrisperidon innenfor ulike genetisk betingede CYP2D6-fenotyper (rød=PM, grønn=HEM, blå=EM), fordelt på alder.

Multivariatanalysen estimerte at metabolitratioen var signifikant påvirket av genetisk betinget CYP2D6-fenotype og alder. Effektene beskrevet er korrigert for de andre variablene i modellen. PM av CYP2D6 var assosiert med 22 ganger høyere metabolitratio sammenlignet med EM av CYP2D6 ($p < 0,001$) (tabell 3.6). HEM av CYP2D6 var assosiert med 2,5 ganger høyere metabolitratio enn EM av CYP2D6 ($p < 0,001$) (tabell 3.6). Pasienter over 65 år var assosiert med en metabolitratio som var 44 % lavere i forhold til pasienter som var 65 år eller yngre ($p = 0,044$). Regresjonsmodellen forklarte 30 % av den interindividuelle variabiliteten i metabolitratio risperidon/9-hydroksyrisperidon (tabell 3.6).

Tabell 3.6 Estimerte effekter av inkluderte effekter på metabolitratio (risperidon /9-hydroksyrisperidon)

Variabler	Metabolitratio* (risperidon/ 9-hydroksyrisperidon)	p-verdi
Alder over 65 år	0,56 (1,33)	0,044
HEM	2,49 (1,18)	<0,001
PM	21,37 (1,35)	<0,001
Kjønn, kvinne	-	-
Tid, timer	-	-
R ²	0,299	

Tallene er estimerte effekter (SE) av de respektive variablene på metabolitratio

*Observert populasjonsgjennomsnitt 0,13±1,12 (SE)

4 Diskusjon

Et hovedfunn i denne studien var at personer med medfødt CYP2D6 PM-fenotype oppnådde flerfoldig ganger høyere serumkonsentrasjon av risperidon, enn personer med EM-fenotype. Videre viste studien at serumkonsentrasjon av den aktive metabolitten 9-hydroksyrisperidon var økt med over 70 % hos pasienter som var over 65 år, sammenlignet med pasienter som var 65 år eller yngre. Samlet sett er det derfor i klinisk praksis grunn til å være observant på pasienter over 65 år med en CYP2D6 PM-fenotype, som en potensielt sårbar gruppe med tanke på bivirkningsrisiko ved risperidonbehandling.

En nærmere 10 ganger forskjell i serumkonsentrasjonen av risperidon mellom pasienter med hhv. PM og EM-fenotype er noe mindre enn det som har blitt rapportert i tidligere studier [24, 50]. Til dels forskjellige resultater mellom studiene kan skyldes flere faktorer, deriblant utvalgsstørrelse og statistisk metodetilnærming. Denne studien inkluderte langt flere pasienter, og dermed også CYP2D6 PM-personer (n=21), sammenlignet med tidligere studier [24, 50]. Inklusjon av et så stort pasientmaterialet tillot bruk av en multivariatanalyse som metode for statistisk evaluering av betydningen av genetisk betinget CYP2D6-fenotype for serumkonsentrasjonen av risperidon. Fordelen med en multivariatanalyse er at den korrigerer for andre variabler som potensielt kan være skjevfordelt mellom subgruppene f. eks alder og kjønn. De tidligere studiene som har undersøkt betydning av *CYP2D6*-genetikk for serumkonsentrasjonen av risperidon har benyttet univariatanalyser for å sammenligne subgruppene [24, 50]. Det kan på bakgrunn av dette være grunn til å stole minst like godt på estimatene fra denne studien, selv om den også er beheftet med metodologiske svakheter.

Til tross for at ulike studier har rapportert en viss forskjell i betydning av *CYP2D6*-genetikk for serumkonsentrasjonen av risperidon, levner de i felleskap liten tvil om at personer med PM-fenotype oppnår vesentlig høyere risperidoneksponering enn andre pasienter [24, 42, 50]. Ettersom dannelsen av den aktive metabolitten 9-hydroksyrisperidon, er betydelig redusert hos CYP2D6 PM-pasienter, er summen av risperidon og 9-hydroksyrisperidon i serum (ofte kalt aktive fraksjon) vesentlig mindre forhøyet i denne undergruppen enn umetabolisert risperidon. For pasienter som var PM av CYP2D6 og i tillegg >65 år, var imidlertid serumkonsentrasjonen av den aktive fraksjonen estimert til å være 90 % høyere sammenlignet med pasienter som var EM og ≤65 år. I 2001 viste Yoshimura et al. at det var en positiv korrelasjon mellom serumkonsentrasjon av den aktive fraksjonen og ekstrapyramidale

symptomer [51]. På bakgrunn av dette kan det tyde på at pasienter >65 år som er PM av CYP2D6, og dermed har høyere serumkonsentrasjon av aktiv fraksjon, har større risiko for ekstrapyramidale symptomer [51]. Disse pasientene bør starte med lav dosering og kontrolleres hyppig med serumkonsentrasjonsmålinger ved oppstart, for å unngå at serumkonsentrasjonen av den aktive fraksjonen blir for høy.

I og med at risperidonkonsentrasjonen var økt og metabolittkonsentrasjonen var redusert i denne studien, resulterte det i en 20 ganger høyere metabolittratio for pasienter som hadde CYP2D6 PM-fenotype i forhold til pasienter som hadde CYP2D6 EM-fenotype. Dette resultatet samsvarer godt med Scordo et al. sin studie fra 1999, hvor det også ble vist rundt 20 ganger høyere metabolittratio for pasienter som var PM av CYP2D6 sammenlignet med pasienter som var EM av CYP2D6 [24]. I preparatomtalen til legemiddelet risperidon omtaler produsenten at endring i metabolitratioen ikke vil utgjøre betydelig forskjell for pasienten, da konsentrasjonen av den aktive fraksjonen vil være omtrent den samme [28]. de Leon et al. viste imidlertid i 2005 at pasienter som var PM av CYP2D6 hadde mer enn tre ganger så høy risiko for bivirkninger av risperidon [52]. Tidligere dyrestudier har videre vist at risperidon og 9-hydroksyrisperidon er substrater for P-gp, og at P-gp har lavere affinitet for risperidon enn for 9-hydroksyrisperidon [44, 53]. På bakgrunn av dette er det sannsynlig at den høye metabolitratioen som ble vist hos pasienter med PM-fenotype av CYP2D6 vil gi høyere konsentrasjon av risperidon i CNS, og dermed økt risiko for bivirkninger.

Videre viste studien at metabolittkonsentrasjonen var rundt 75 % høyere, og den aktive fraksjonen var rundt 50 % høyere, hos pasienter >65 år sammenlignet yngre. Aichhorn et al. studerte i 2005 effekt av alder og kjønn på dosejusterte serumkonsentrasjoner av risperidon [54]. Det ble da vist at alder over 60 år var assosiert med 2,5-3 ganger høyere metabolittkonsentrasjon og konsentrasjon av aktiv fraksjon, sammenlignet med pasienter som var under 40 år ($p < 0,001$) [54]. I Aichhorn et al. sin studie var det ikke korrigert for genotype [54]. Det var videre brukt vekt-korrigererte data og andre statistiske metoder enn det som er brukt i denne studien, men man ser klart at resultatene drar i samme retning [54]. de Leon et al. viste i 2007 at alder over 60 år var assosiert med 20 % høyere total dosejustert serumkonsentrasjon av risperidon og 9-hydroksyrisperidon, i forhold til yngre [45]. Begge disse studiene bekrefter dermed det som ble vist i denne studien; at alder påvirker totalkonsentrasjonen av risperidon pluss 9-hydroksyrisperidon.

Selv om metabolittkonsentrasjonen hos pasienter >65 år var høyere enn hos pasienter ≤65 år, var ikke risperidonkonsentrasjonen signifikant forskjellig mellom disse pasientgruppene. Da risperidon metaboliseres via CYP2D6 og CYP3A4, og det ikke ble vist noen forskjell i risperidonkonsentrasjon mellom aldersgruppene, kan det tyde på at aktiviteten av disse CYP-enzymene er godt bevart hos eldre. Dette er i tråd med hva som er vist i en del tidligere studier [5, 12]. Da metabolitten 9-hydroksyrisperidon i stor grad skilles ut uendret via nyrene [55], og i liten grad metaboliseres, kan man tenke seg at høy metabolittkonsentrasjon hos eldre pasienter skyldes at denne populasjonen har langsommere utskillelse på grunn av redusert nyrefunksjon [5]. Det kan imidlertid ikke utelukkes at andre farmakokinetiske endringer hos eldre kan bidra til å forklare høyere metabolittkonsentrasjon observert hos eldre sammenlignet med yngre pasienter i denne studien.

Studien viste også at kvinner hadde signifikant høyere metabolittkonsentrasjon og totalkonsentrasjon sammenlignet med menn. Serumkonsentrasjonen av metabolitten var rundt 25 % høyere ($p<0,001$), og summen av modersubstans og metabolitt var 15 % høyere ($p=0,022$), hos kvinner. Aichorn et. al. har også undersøkt betydningen av kjønn for serumkonsentrasjonen av risperidon og metabolitten 9-hydroksyrisperidon, men fant ingen signifikant forskjell mellom kvinner og menn etter at man vektkorrigerte serumkonsentrasjonene [54]. I studien som denne oppgaven er basert på, ble ikke serumkonsentrasjonsmålingene vektkorrigert. Det kan bety at den observerte kjønnsforskjellen i realiteten reflekterer en forskjell i vekt mellom gruppene.

Deskriptive data i studien viste at median dosering av risperidon var signifikant lavere hos eldre over 65 år enn hos yngre pasienter. Dette kan være fordi forskriver har tatt hensyn til at disse pasientene bruker lenger tid på å skille ut legemiddelet enn yngre pasienter, og at de derfor har behov for en lavere dose. Anbefalt dosering av risperidon hos eldre med schizofreni og maniske episoder er 1-2 mg 2 ganger daglig. Hos yngre pasienter er normal dosering opp mot 6 mg i døgnet [28]. Risperidon brukes også for ulike indikasjoner, og eldre pasienter får i mange tilfeller dette legemiddelet av andre grunner enn yngre. Risperidon kan brukes ved vedvarende aggresjon hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens. Ved denne diagnosen er anbefalt dosering lavere enn ved schizofreni [28]. Det er naturlig å tro at en del av de eldre pasientene i studien får forskrevet legemiddelet på grunn av aggresjon ved Alzheimers demens, og at de derfor har lavere dosering enn pasienter som er 65 år eller yngre.

I studien utgjorde pasienter over 65 år en relativt liten andel av det totale pasientmaterialet. Bare i underkant av 10 % av pasientene som ble inkludert i studien var over 65 år. Ut i fra disse tallene kan det se ut som om risperidon er et legemiddel som ikke blir brukt i stor grad blant eldre pasienter. Reseptregisteret viser derimot at 27 % av alle som fikk forskrevet risperidon i 2012 var 65 år eller eldre [39]. Den lave andelen eldre pasienter i studien kan være en indikasjon på at denne pasientgruppen i mindre grad blir monitorert enn hva yngre pasienter blir. En mulig forklaring på dette kan være at eldre pasienter i større grad bor på institusjoner. I mange tilfeller blir det foretatt serumkonsentrasjonsmålinger og *CYP*-genotyping fordi man er usikker på hvor god 'compliance' pasienten har. Når pasientene bor på institusjon har man bedre kontroll med at legemidlene tas som de skal, og man har ikke det samme behovet for å kontrollere dette ved hjelp av serumkonsentrasjonsmålinger. På den andre siden kan man tenke seg at eldre pasienter blir undermonitorert. Som det fremgår i denne studien, spiller alder inn på serumkonsentrasjonen av den aktive fraksjonen av legemiddelet risperidon. Når eldre i tillegg har en utstrakt polyfarmasi og redusert toleranse for legemiddelbivirkninger, vil det være naturlig å tenke at denne pasientgruppen vil ha stor nytte av TDM [56].

Søk i reseptregisteret viser også at pasienter over 65 år i stor grad får skrevet ut førstegenerasjonsantipsykotika [39]. Om lag 70 % av pasienter over 65 år som fikk forskrevet et antipsykotikum i 2012 fikk et førstegenerasjonspreparat [39]. Det kan tenkes at en del av pasientene begynte på legemiddelet da det kun var førstegenerasjonsantipsykotika på markedet, og at de ikke har blitt satt over på andregenerasjonsantipsykotika etter at det ble tilgjengelig. Randomiserte og kontrollerte studier har vist at det ikke er noen signifikant forskjell i effekten for andregenerasjonsantipsykotikum og perfenazin, som er et førstegenerasjonsantipsykotikum. Det anbefales derfor ikke å endre behandling hos velfungerende pasienter som bruker førstegenerasjonsantipsykotika, med mindre man er sterkt plaget av bivirkninger [31].

Denne studien er basert på allerede eksisterende datamateriale fra en TDM-database. Det er knyttet en del begrensninger til studier basert på naturalistiske data, som eksempelvis serumkonsentrasjonsmålinger fra TDM-virksomhet. Informasjon om pasienter og legemiddelbruk er hentet ut fra rekvisisjonene, og er en potensiell feilkilde. Det er ofte stor forskjell i hvor mye informasjon som blir oppgitt på rekvisisjonene, og man har dermed ulik informasjon om pasientene. På noen av rekvisisjonene var mistanke om 'compliance' -

problemer hos pasienten oppgitt som årsak til kontroll av serumnivå. Disse pasientene ble ekskludert fra studien, da det var stor sannsynlighet for at legemiddelet var tatt feil, og at serumkonsentrasjonene dermed var misvisende. På de aller fleste rekvisisjonene var det ikke oppgitt informasjon om 'compliance'. Pasientene ble likevel inkludert i studien, men det kan ikke utelukkes at det var problemer med 'compliance' også for noen av disse pasientene. Ved slike studier kan man heller ikke utelukke at pasienter har vært utsatt for miljøfaktorer eller har sykdommer som påvirket legemiddelkonsentrasjonen. Det er imidlertid også fordeler med slike studier. Studiene baserer seg på datamateriale fra reelle pasienter, og ikke friske frivillige. Ved å innhente data fra TDM-databaser kan man inkludere flere personer enn hva man kan gjøre i kontrollerte kliniske studier, og man unngår også å eksponere friske frivillige for legemidler.

5 Konklusjon

Denne studien bekrefter at serumkonsentrasjonen av risperidon og den aktive metabolitten 9-hydroksyrisperidon blir påvirket av *CYP2D6*-genetikk, samt at høy alder kan medføre akkumulering av metabolitten. Resultatene indikerer at pasienter som har PM-fenotype av *CYP2D6* og er over 65 år risikerer å få for høy serumkonsentrasjon av den aktive fraksjonen av dette legemiddelet. Farmakogenetiske analyser (*CYP*-genotyping) er derfor særlig relevant ved oppstart av behandling med risperidon hos eldre pasienter. For en pasient over 65 år med medfødt *CYP2D6* PM-fenotype er det viktig at oppstartsdoseringen er lav og at dosen titreres sakte opp, slik at man i størst mulig grad unngår for høye serumkonsentrasjoner og gjennombrudd av bivirkninger.

Litteraturliste

1. Andersen, S., Refsum, H., Tanum, L, *Bruk av psykofarmaka- bør serumkonsentrasjon kontrolleres?* Tidsskrift for Den norske Lægeforening, 2004. **18**: p. 2362-2363.
2. Spigseth, O., *Cytokrom P-450-systemet*. Tidsskrift for Den norske Lægeforening, 2001. **28**: p. 3296-3298.
3. Mauri, M., et al., *Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response*. Clinical pharmacokinetics, 2007. **46**(5): p. 359-388.
4. Evans, W. and H. McLeod, *Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects*. The New England journal of medicine, 2003. **348**(6): p. 538-549.
5. Klotz, U., *Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly*. Drug metabolism reviews, 2009. **41**(2): p. 67-76.
6. Turnheim, K., *Drug dosage in the elderly. Is it rational?* Drugs & aging, 1998. **13**(5): p. 357-379.
7. Leonard, B.E., *Fundamentals of Psychopharmacology* 2003, England: John Wiley & Sons Ltd. p. 425.
8. Turnheim, K., *Drug therapy in the elderly*. Experimental gerontology, 2004. **39**(11-12): p. 1731-1738.
9. Mühlberg, W. and D. Platt, *Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications*. Gerontology, 1999. **45**(5): p. 243-253.
10. Sotaniemi, E.A., et al., *Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions*. Clinical pharmacology & therapeutics, 1997. **61**(3): p. 331-339.
11. Schmucker, D.L., et al., *Effects of age and gender on in vitro properties of human liver microsomal monooxygenases*. Clinical pharmacology & therapeutics, 1990. **48**(4): p. 365-374.
12. Shimada, T., et al., *Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians*. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1994. **270**(1): p. 414-423.
13. Cusack, B., *Pharmacokinetics in older persons*. The American journal of geriatric pharmacotherapy, 2004. **2**(4): p. 274-302.
14. Herrlinger, C. and U. Klotz, *Drug metabolism and drug interactions in the elderly*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2001. **15**(6): p. 897-918.
15. Schmucker, D.L., *Liver function and phase I drug metabolism in the elderly. A paradox*. Drugs aging, 2001. **18**: p. 837-851.
16. Connolly, M.J., et al., *Impaired bronchodilator response to albuterol in healthy elderly men and women*. Chest, 1995. **108**(2): p. 401-406.
17. Waxman, D. and M. Holloway, *Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes*. Molecular pharmacology, 2009. **76**(2): p. 215-228.
18. Meibohm, B., I. Beierle, and H. Derendorf, *How important are gender differences in pharmacokinetics?* Clinical pharmacokinetics, 2002. **41**(5): p. 329-342.
19. Hägg, S., O. Spigset, and R. Dahlqvist, *Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers*. British journal of clinical pharmacology, 2001. **51**(2): p. 169-173.

20. Tamminga, W.J., et al., *CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences*. European journal of clinical pharmacology, 1999. **55**(3): p. 177-184.
21. Rudberg, I., Solberg, D K., Refsum, H., *CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling*. Tidsskrift for Den norske Lægeforening, 2005. **21**: p. 2953-2955.
22. Ingelman Sundberg, M., M. Oscarson, and R.A. McLellan, *Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment*. Trends in pharmacological sciences, 1999. **20**(8): p. 342-349.
23. Ma, J., A. Nafziger, and J. Bertino, *Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and the effect on interindividual, pharmacokinetic variability in extensive metabolizers*. The Journal of clinical pharmacology, 2004. **44**(5): p. 447-456.
24. Scordo, M.G., et al., *Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone*. Psychopharmacology, 1999. **147**(3): p. 300-305.
25. Ingelman Sundberg, M., Daly, A., Nebert, D., Sim, S. *The human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature database*. [cited 2012 29.11]; Available from: <http://cypalleles.ki.se/>.
26. Ingelman Sundberg, M., et al., *Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects*. Pharmacology & therapeutics, 2007. **116**(3): p. 496-526.
27. Fang, J., M. Bourin, and G.B. Baker, *Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4*. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 1999. **359**(2): p. 147-151.
28. *SPC Risperdal*. [cited 2012 03.10]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=4abd70d0-ec61-4fb7-88b4-7c3ab8526c6c.
29. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010*: Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS.
30. Lewis, D.A. and J.A. Lieberman, *Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology*. Neuron, 2000. **28**(2): p. 325-334.
31. Picchioni, M. and R. Murray, *Schizophrenia*. BMJ. British medical journal, 2007. **335**(7610): p. 91-95.
32. *Schizofreni*. 2011 [cited 2013 31.01]; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/brosjyrer/schizofreni.jsessionid=C7A59BCEF9C0F5AF848A98058E7355BE>.
33. Vacheron-Trystram, M.N., et al., *[Antipsychotics in bipolar disorders]*. L'encéphale, 2004. **30**(5): p. 417-424.
34. Müller Oerlinghausen, B., A. Berghöfer, and M. Bauer, *Bipolar disorder*. Lancet (London, England), 2002. **359**(9302): p. 241-247.
35. Briles, J., et al., *Review of the safety of second-generation antipsychotics: are they really "atypically" safe for youth and adults? The primary care companion to CNS disorders*, 2012. **14**(3).
36. Rattehalli RD, J.M., Smith M, *Risperidone versus placebo for Schizophrenia (review)*. The Cochrane Library, 2010(1).
37. Meltzer, H., et al., *Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia*. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 2003. **27**(7): p. 1159-1172.
38. Ozbilen, M. and C. Adams, *Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs*. Journal of clinical psychopharmacology, 2009. **29**(2): p. 141-146.

39. Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister. [cited 2013 06.05]; Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>.
40. de Leon, J., G. Wynn, and N. Sandson, *The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone*. Psychosomatics, 2010. **51**(1): p. 80-88.
41. He, H. and J.S. Richardson, *A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ receptors*. International clinical psychopharmacology, 1995. **10**(1): p. 19-30.
42. Hendset, M., et al., *Impact of CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients using long-acting injectable risperidone*. Journal of clinical psychopharmacology, 2009. **29**(6): p. 537-541.
43. Boulton, D., et al., *In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics*. Life sciences, 2002. **71**(2): p. 163-169.
44. Wang, J.-S., et al., *The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein*. International journal of neuropsychopharmacology, 2004. **7**(4): p. 415-419.
45. de Leon, J., et al., *A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels*. Pharmacopsychiatry, 2007. **40**(3): p. 93-102.
46. DA, F. *Drug interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table*. 2007 [cited 2013 06.05]; Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx.cyp450.no>. [cited 2013 06.05]; Available from: <http://cyp450.no/indexB.htm>.
47. Rudberg, I., et al., *Heterozygous mutation in CYP2C19 significantly increases the concentration/dose ratio of racemic citalopram and escitalopram (S-citalopram)*. Therapeutic drug monitoring, 2006. **28**(1): p. 102-105.
49. Schaeffeler, E., et al., *CYP2D6 genotyping strategy based on gene copy number determination by TaqMan real-time PCR*. Human mutation, 2003. **22**(6): p. 476-485.
50. Llerena, A.n., et al., *QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations*. Journal of psychopharmacology, 2004. **18**(2): p. 189-193.
51. Yoshimura, R., N. Ueda, and J. Nakamura, *Possible relationship between combined plasma concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone and extrapyramidal symptoms. Preliminary study*. Neuropsychobiology, 2001. **44**(3): p. 129-133.
52. de Leon, J., et al., *The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation*. The Journal of clinical psychiatry, 2005. **66**(1): p. 15-27.
53. Aravagiri, M., A. Yuwiler, and S. Marder, *Distribution after repeated oral administration of different dose levels of risperidone and 9-hydroxy-risperidone in the brain and other tissues of rat*. Psychopharmacology, 1998. **139**(4): p. 356-363.
54. Aichhorn, W., et al., *Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations*. Journal of psychopharmacology, 2005. **19**(4): p. 395-401.
55. Mannens, G., et al., *Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans*. Drug metabolism and disposition, 1993. **21**(6): p. 1134-1141.
56. Johansen PW, B.S., Rootwelt H, Kvittigen EA, Rugstad HE, *Individualisert farmakoterapi basert på cytokrom P-450 (CYP)-genotyping*. Tidsskrift for Den norske Lægeforening, 2002. **122**: p. 2781-2783.